

Gerhard Knaup

NACHWEIS VON ANTIKÖRPERN
GEGEN CYTOMEGALIE – VIRUS
IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555026_0009

Aus dem Institut für Virusdiagnostik am Hygienisch-
bakteriologischen Landesuntersuchungsamt "Westfalen",
Münster

Leiter: Prof. Dr. med. G. Maass

Nachweis von Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus
in verschiedenen Altersgruppen

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Gerhard Knaup
aus Bottrop
1981



Dekan: Prof. Dr. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Maass

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ritzerfeld

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Aus dem Institut für Virusdiagnostik am Hygienisch-bakteriologischen Landesuntersuchungsamt "Westfalen", Münster
Leiter: Professor Dr. med. G. Maass

Referent: Prof. Dr. Maass Korreferent: Prof. Dr. Ritzersfeld

Z u s a m m e n f a s s u n g

Knaup, Gerhard

NACHWEIS VON ANTIKÖRPERN GEGEN CYTOMEGALIE-VIRUS IN VERSCHIEDENEN ALTERSGRUPPEN

Seren ohne Cytomegalie-Verdacht aus dem Einsendematerial des Landesuntersuchungsamtes Münster wurden mit dem indirekten Immunfluoreszenztest auf IgM- und IgG-Antikörper gegen das Cytomegalie-Virus (CMV) untersucht. Nach den gleichen Methoden routinemäßig untersuchte Seren mit klinischem Verdacht auf Cytomegalie wurden vergleichend hinzugezogen.

Die Durchseuchung fällt zunächst innerhalb des ersten Lebensjahres von 17,9 % IgG-positiver Seren auf 9,1 % ab. Zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr sinkt dieser Anteil auf 7,7 %, um dann auf 75 % in den Altersgruppen 45-64 Jahre anzusteigen. Besonders steile Durchseuchungsanstiege sind bei den Altersgruppen 8-9, 35-44 und 45-54 Jahre zu finden (25 %, 57,2 % und 75 % IgG-positiver Seren).

Mit zunehmendem Lebensalter steigen auch die Titer. Frauen werden öfter als Männer von einer CMV-Infektion betroffen und erhalten sie auch frühzeitiger. Im Januar und Mai liegen möglicherweise jahreszeitlich bedingte Steigerungen der Infektionsrate vor. Zur Diagnostik der Cytomegalie ist zu sagen, daß besonders die Seren von Säuglingen wegen Verdacht einer Cytomegalie eingesandt werden, der sich in 1/4 der Fälle bestätigt. Bei prae- und perinatalen Infektionen scheint der IgM-Nachweis vor allem in der zweiten und bei postnatalen in der vierten Lebenswoche möglich zu sein. Bei den Erwachsenen wurden in hohem Maße floride Infektionen aufgedeckt.

Tag der Promotion: 9.3.1981

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

=====

	Seite
A Einleitung	1
B Material und Methoden	3
C Ergebnisse	
1. Normalseren	8
2. Seren Cytomegalie-verdächtiger Pa- tienten	12
D Diskussion	
1. Nachweis von Antikörpern gegen Cyto- megalie-Virus in verschiedenen Alters- gruppen	23
2. Vergleich der Durchseuchung im Einzugs- gebiet Münster und in anderen Unter- suchungsgebieten	37
3. Schlußfolgerung	48
E Literatur	49
F Lebenslauf	55
G Danksagung	56

A. E I N L E I T U N G

=====

Beim Fetus zählt die Cytomegalie neben Toxoplasmose und Röteln zu den häufigsten intrauterinen Infektionen (19). Hierbei gelangen die Viren über die Plazenta zum Fetus (17, 19, 27) und können folgende Symptome verursachen: Mikrocephalus, Hydrocephalus, intracranielle Verkalkungen, Opticusatrophie, Gehörschäden, Hepatosplenomegalie, interstitielle Pneumonie, pertussoider Husten und psychomotorische Retardierung (1, 3, 17, 18, 19, 22, 25, 26, 35). Die letztere macht sich häufig erst in späteren Lebensjahren bemerkbar. Sie kann auch bei perinatalen Infektionen entstehen.

Als Folge einer peri- und früh-postnatalen Infektion werden vor allem Hirnschäden (cerebrale Verkalkung, psychomotorische Retardierung) mit und ohne Leberbeteiligung (Hepatomegalie) beobachtet (19, 24).

Die Infektion bei älteren Kindern und bei Erwachsenen verläuft meistens inapparent. Es kommt zu keiner oder nur zu vorübergehender Virusausscheidung (35). Beim klinischen Verlauf treten häufig langanhaltende Fiebertzustände (Tage bis mehrere Wochen) zum Teil unter dem Bild einer infektiösen Mononukleose (jedoch ohne heterophile Antikörper) und Hepatitis auf (5, 18, 24, 31).

Zur Prognose einer CMV-Infektion kann folgendes gesagt werden:

Bestehen bei Neugeborenen und Säuglingen schon schwere Organveränderungen wie z.B. Leberzirrhose, so ist nur geringe Besserung zu erwarten. Andere Krankheitsbilder wie pertussoider Husten und Hepatosplenomegalie können spontan ausheilen. Beim älteren Kind und Erwachsenen ist die Prognose meistens günstiger, obwohl einzelne Symptome, z.B. Fieber, während mehrerer Wochen bestehen können (1, 23).

Nach einer CMV-Infektion kann es durchaus zu Reaktivierungen oder sogar zur Neuinfektion kommen. Die be-

troffenen Personen können wieder zu Virusausscheidern werden und stellen erneut Infektionsquellen dar (32).

Bei infizierten Personen ist das Virus über Monate bis Jahre (1, 2, 11, 15, 18) im Blut, Urin, Speichel, Cervikal-Sekret und Muttermilch nachweisbar (6, 8, 15, 16, 17, 18, 21, 27, 35). Eine Infektion erfolgt durch sehr engen Kontakt über einen längeren Zeitraum (4, 6, 18, 35), denn das CMV ist zellgebunden (Epithelzellen, Leukocyten) und gegen Wärme sehr wenig widerstandsfähig. Die meisten Infektionen werden über Speichel und Urin übertragen (KRECH et al. (19)). Nach BOUÉ et al. (4) und KRECH et al. (18, 19) scheint das CMV streng artspezifisch zu sein. Deshalb kommen als Infektionsquelle beim Menschen nur menschliche Virusausscheider in Betracht.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, im Einzugsbereich des Landesuntersuchungsamtes Münster die Häufigkeit von Antikörpern gegen das CMV in verschiedenen Altersgruppen nachzuweisen. Weiterhin wird versucht, aufzudecken, ob es jahreszeitlich bedingte Schwankungen in der Durchseuchungsrate gibt und ob Männer und Frauen unterschiedlich stark durchseucht sind.

B. MATERIAL UND METHODEN

=====

Die zu untersuchenden Seren wurden aus dem Einsendungsmaterial des Landesuntersuchungsamtes zusammengestellt, das nicht mit dem Verdacht einer CMV-Infektion eingesandt worden war, also um einen in Bezug auf die Cytomegalie anscheinend "gesunden" Ausschnitt aus der Bevölkerung. Diese werden ab jetzt als Normalseren bezeichnet. Um einen Überblick über die Antikörper gegen das CMV der "gesunden" Bevölkerung zu erhalten, hätten auch - wie in anderen CMV-Durchseuchungsstudien - die Seren von Blutspendern genommen werden können. Es wäre dann jedoch nicht möglich gewesen, gerade in dem entscheidenden Zeitraum der ersten Lebensmonate Untersuchungsmaterial zusammenzustellen. Die Seren wurden in der Reihenfolge ihres Einsendedatums untersucht, in jeder Altersgruppe wenigstens 10 Seren (Tab.1). Zweit- und Drittseren, d.h. wenn von einem Patienten mehrmals Serum eingesandt wurde, wurden ausgeschlossen. Der Einsendezeitraum war vom 10.12.76 bis 25.2.77. Die 234 ausgewerteten Seren wurden mit 2663 Seren verglichen, die innerhalb des Zeitraumes Mai 1977 bis Juni 1979 wegen des Verdachtes einer CMV-Infektion eingesandt und routinemäßig auf CMV-Antikörper untersucht worden waren. Auch hier wurden Zweit- und Drittseren bei der Auswertung ausgeschlossen.

Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen wurden die Seren nicht mit der Komplement-Bindungs-Reaktion untersucht, sondern mit Hilfe des indirekten Immunfluoreszenztestes. Von jedem Serum wurden sowohl IgG- als auch IgM-Titer bestimmt.

Der indirekte Immunfluoreszenztest bietet folgende Vorteile (24):

1. Hohe Spezifität
2. Große Empfindlichkeit
3. Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen verschiedenen

Immunglobulintypen

4. Sehr geringer Serumverbrauch (0,025 ml)
5. Unabhängigkeit von unspezifischen Hemmfaktoren
(z.B. Antikomplementarität von Seren)

Der indirekte Immunfluoreszenztest wurde nach der Methode von SCHMITZ und HAAS (30) durchgeführt. Dazu wurden Fibroblastenkulturen (menschlicher embryonaler Lunge) mit CMV (Stamm Ad 169) infiziert. Die Zellen einer dicht bewachsenen Rouxflasche wurden mit den CMV-infizierten Zellen einer Vierkantflasche gemischt. Die entstandene Suspension wurde auf sogenannten "Leitern" ausgesät. Diese wurden aus halbierten Objektträgern (76 x 13 x 1 mm) hergestellt, auf die jeweils 8 Deckgläschen (7 x 50 mm) geklebt worden waren (Abb.1). Wenn die Zellrasen auf den "Leitern" deutliche cytopathische Effekte zeigten, wurden die "Leitern" zunächst in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) pH 7,2 gewaschen, dann im Kühlraum (4°C) mit -20°C kaltem Aceton 2 x 10 Minuten fixiert, anschließend zur Herabsetzung der Oberflächenspannung für 15 Minuten in eine 1%ige Detergentienlösung (Lensodel, Shell-Chemie) in PBS gelegt. Nach 15 Minuten Waschen in PBS wurde jede "Leiter" in eine mit 10%igem Glycerin-PBS gefüllte Petrischale gelegt (Ø 10 cm) und nach 2 Stunden Aufbewahrung (bei 4°C) bei -20°C tiefgefroren.

1 pos. Kontrolle 1 : 64	9 Serum 7
2 neg. Kontrolle 1 : 32	10 Serum 8
3 Serum 1	11 Serum 9
4 " 2	12 " 10
5 " 3	13 " 11
6 " 4	14 " 12
7 " 5	15 " 13
8 " 6	16 " 14

Abbildung 1

Verteilung der Seren auf den "Leitern"

1. Testablauf

Die tiefgefrorenen "Leitern" wurden durch Zugabe von PBS aufgetaut und einmal mit PBS abgespült. Um beim Auftropfen der Seren ein Ineinanderlaufen derselben zu verhindern, wurden die Verbindungsstellen zwischen Deckglas und Objektträger dünn mit Silikonfett bestrichen.

Die Herstellung der Serumverdünnungen erfolgte in dem Mikrotitersystem. Als Verdünnungslösung wurde mit Phenolrot (0,01 %) gefärbtes PBS verwandt. Die Seren wurden zuerst in einer Verdünnung von 1 : 64 auf IgM und IgG getestet. Während die Seren der Patienten mit Verdacht einer Cytomegalie nur bei dieser Verdünnungsstufe ausgetestet wurden, wurden die positiven Normalseren mit dem Faktor 2 bis maximal 1 : 8192 weiter verdünnt. Als Kontrollen wurden positive Seren mit einem Titer von 1 : 64 genommen. Trat bei der Versuchsreihe ein anderer Wert auf, so wurde sie wiederholt.

Auf jedes Deckglas wurden 0,05 ml Serumverdünnung mit einer Eppendorf-Pipette aufgetragen. Dann erfolgte Inkubation bei 37° C in einer feuchten Kammer für 2 Stunden. Anschließend wurden die "Leitern" 45 Minuten in PBS gewaschen. Dann wurde pro Deckglas 0,05 ml mit PBS auf 1 : 40 verdünntes anti-IgM- bzw. anti-IgG-Globulin vom Kaninchen (DAKO-immunoglobulins Kopenhagen) getropft. Es folgte für 20 Minuten Inkubation in der feuchten Kammer bei 37° C. Anschließend wurde wieder 15 Minuten bei Zimmertemperatur in PBS gewaschen. Dann wurden jeweils 0,025 ml FITC- (Fluoresceinisothiocyanat-) markiertes Anti-Kaninchen-Globulin aufgetragen. Das FITC war vorher mit PBS auf 1 : 50 verdünnt worden. Es enthält 0,02 % Evansblau zur Reduzierung der Grundfluoreszenz. Die "Leitern" wurden für 15 Minuten bei Zimmertemperatur wieder in die feuchte Kammer gelegt und anschließend für 10 Minuten in PBS gewaschen.

2. Ablesen

Zum Ablesen wurden die "Leitern" so auf einen aus halbierten Objektträgern gefertigten Halter gelegt, daß die Zellen zwischen Objektträgern und Deckglas lagen und während des Ablesens feucht blieben.

Es wurde unter einem Zeiss-Auflicht-Fluoreszenzmikroskop abgelesen.

Okular 12,5, Objektiv 25, Filter:	KP	490
	<u>KP</u>	<u>500</u>
	<u>Rfl.</u>	<u>510</u>
	LP	520

Es wurden nur die fluoreszierenden Kerneinschlüsse gewertet. Für eine positive Aussage wurde in Anlehnung an SCHMITZ und HAAS (1970) eine deutliche Fluoreszenz bei einem Titer von 1 : 64 gewählt, da die Kernfluoreszenz bei schwächeren Verdünnungen von der Grundfluoreszenz im Zytoplasma häufig nicht sicher unterschieden werden kann.

3. Rheumafaktoren

Bei rheumatischer Erkrankung ist ein IgM-Rheumafaktor vorhanden, der mit menschlichem IgG reagiert; so kann er die Titerwerte in die Höhe treiben.

Alle IgM-positiven Normalseren wurden mit Hilfe des Latex-Testes (Behring) auf den Rheumafaktor untersucht. Es konnten jedoch bei keinem der IgM-positiven Seren Rheumafaktoren nachgewiesen werden.

C. E R G E B N I S S E

=====

1. Normalseren

1.1 Durchseuchungsgrad in verschiedenen Altersgruppen (Tab.1, Abb.2)

Alter	Untersuchte Seren	Anzahl		Prozent positiv	
		pos. bei 1:2	64	IgM	IgG
		IgM	IgG		
0-1/2	28	0	5	0	17,9
1/2-1	22	0	2	0	9,1
2-3	13	1	1	7,7	7,7
4-5	11	0	1	0	9,1
6-7	17	0	2	0	11,8
8-9	12	0	3	0	25,0
10-14	23	0	6	0	26,1
15-19	15	1	5	6,7	33,3
20-24	14	0	5	0	35,7
25-34	24	0	9	0	37,5
35-44	21	0	12	0	57,2
45-54	12	3	9	25,0	75,0
55-64	12	0	9	0	75,0
65-74	10	1	7	10,0	70,0
Σ	234	6	76	2,6	32,5

=====

Tabelle 1

Normalseren



Abbildung 2

Bei einer Verdünnung $\geq 1 : 64$ positiv reagierende Normalseren aufgliedert nach verschiedenen Altersgruppen

In der Tabelle 1 ist das Ergebnis der Untersuchung zusammengefaßt. Von den 234 untersuchten Seren besaßen 76 Seren IgG-Antikörper gegen CMV, also etwa jedes dritte. Außerdem enthielten noch 6 Seren IgM-Antikörper (2,6 %). Die stärkste Durchseuchung zeigt dabei die Gruppe der 45-64-jährigen, die zu 75 % IgG-Antikörper enthält und bei der auch 3 der 6 IgM-positiven Seren gefunden wurden. Die Durchseuchung der Bevölkerung über den ganzen Lebenszeitraum läßt sich am besten am Kurvenverlauf in Abb.2 ablesen.

Von den 28 Neugeborenen bis zu einem halben Jahr haben 5 oder rd. 18 % IgG-Antikörper gegen Cytomegalie. Dieser Wert sinkt innerhalb des zweiten Halbjahres um die Hälfte auf etwa 9 %. Bis zum 7. Lebensjahr bleibt dieser niedrige Durchseuchungsgrad etwa konstant. Im Alter von 8-9 Jahren steigt die Durchseuchung dann auf 25 % und bleibt bis zum 14. Lebensjahr auf dieser Höhe. Dann steigt sie innerhalb von 20 Jahren allmählich auf 37,5 % an.

Die nächsten 20 Jahre (35-54) bringen einen stetigen Anstieg der Durchseuchung bis zum Maximum von 75 %, das während der folgenden 10 Jahre bestehen bleibt und erst bei den über 65 Jahre alten Patienten etwas absinkt. Die Durchseuchung verläuft also nicht linear, sondern steigt nach einem starken Abfall in den ersten Lebensmonaten besonders zwischen dem 7. und 9. und dem 35.-54. Lebensjahr stark an.

1.2 Höhe der IgG-Antikörpertiter in den einzelnen Altersgruppen (Abb.3).

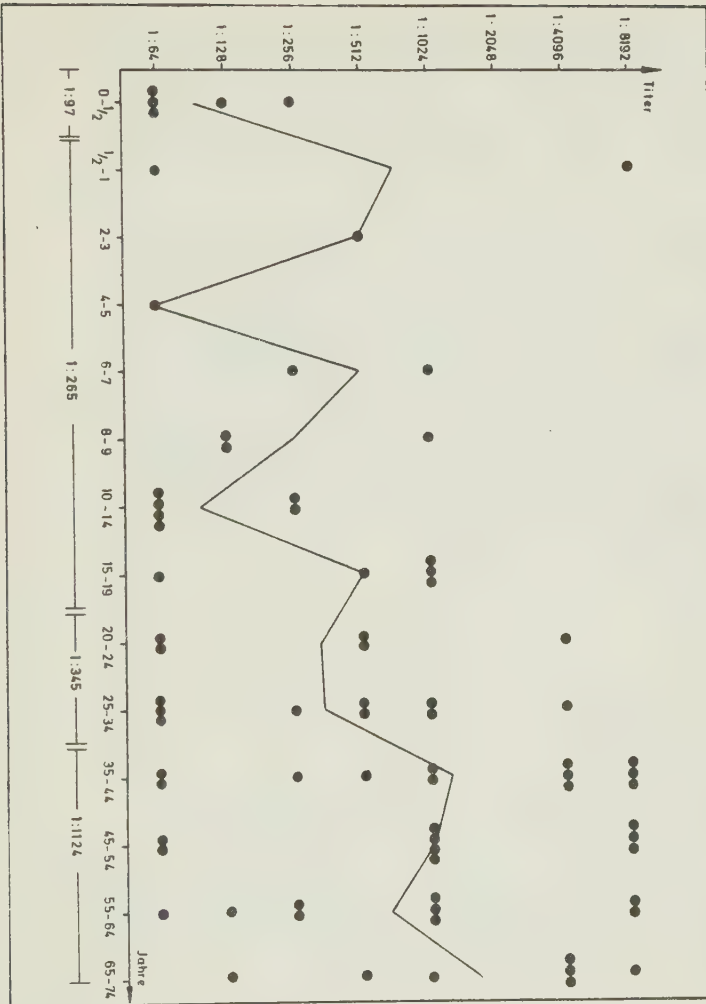


Abbildung 3

Normalseren:

Höhe der IgG-Antikörpertiter in den einzelnen Altersgruppen

Die Durchschnittstiter der einzelnen Altersgruppen sind durch eine Linie verbunden.

Unter der Abszisse sind die Durchschnittstiter der zusammengefaßten Altersgruppen angegeben.

Als nächstes sollte festgestellt werden, wie hoch die Antikörper-Titer in den einzelnen Altersgruppen liegen. Zu diesem Zweck wurden alle positiven Seren ausstitriert. In Abb.3 wurden die Titer der einzelnen Seren als Punkte eingesetzt.

Man erkennt, daß die Neugeborenen noch relativ niedrige IgG-Titer haben, die zwischen 1 : 64 und 1 : 256 liegen. Im Altersbereich von 1/2 bis zum 7. Lebensjahr wurden nur wenige positive Seren (6 von 63 = knapp 10 %) und diese mit unterschiedlichen Titerhöhen nachgewiesen. Deshalb wurden folgende Altersgruppen zusammengefaßt: 1/2-19, 20-34, 35-74. Bei dieser Aufteilung ergeben sich dann folgende abgerundete Durchschnittstitel:

0-1/2	1 : 97
1/2-19	1 : 265
20-34	1 : 345
35-75	1 : 1124

Zur Durchschnittstitelberechnung wurde das geometrische Mittel angewendet.

Es wird deutlich, daß mit zunehmendem Alter die Titer höher liegen, und daß die hohen Durchschnittstitel der Erwachsenen nicht durch vereinzelte, extrem hohe Werte entstanden sind, sondern daß die überwiegende Mehrheit positiver Seren dieser Altersgruppen auch hohe Titer aufweist.

2. Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten

Zum direkten Vergleich wurden diese Seren in die gleichen Altersgruppen aufgeteilt wie die Normalseren. Ein Vergleich der Titerhöhen war allerdings nicht möglich, da die Routineseren nur

in der Verdünnung von 1 : 64 untersucht worden waren, da ab dieser Verdünnungsstufe die Fluoreszenz der CMV-Einschlußkörper sicher von der Grundfluoreszenz im Cytoplasma zu unterscheiden ist. Ein Titer 1 : $\geq$ 64 gilt als positiv und bedeutet bei IgM eine floride Cytomegalie (bei nur IgG-pos. eine durchgemachte Infektion, über deren Zeitpunkt nichts ausgesagt werden kann). Bei den eingesandten 2663 Seren dieser Gruppe (Tab.2) wurden in 1320 Fällen (rd. 50 %) IgG-Antikörper gegen Cytomegalie gefunden. 572 (rd. 22 %) der Seren waren außerdem IgM-positiv, d.h. in jedem 4.-5. Fall war die Verdachtsdiagnose richtig. Die größte Gruppe stellen, wie zu erwarten, die Säuglinge bis zu 1/2 Jahr dar, mit 807 Einsendungen etwa 30 %. Die anderen Gruppen liegen alle nur zwischen 2 und 10 %. Während bei den Säuglingen 25 % IgM-positiv sind, werden ab der Altersgruppe 35-44 Jahre stetig weniger Seren eingesandt, aber die IgM-Häufigkeit nimmt stetig zu bis auf über 70 %.

Alter	Untersuchte Seren		Anzahl		Prozent positiv	
	Anzahl	Prozent von 2663	pos. bei 1:2 IgM	1:64 IgG	IgM	IgG
0-1/2	807	30,3	201	478	24,9	59,23
1/2-1	185	6,9	17	42	9,2	22,7
2-3	208	7,8	21	59	10,0	28,4
4-5	94	3,5	11	27	11,7	28,7
6-7	108	4,0	20	37	18,5	34,3
8-9	111	4,2	15	38	13,5	34,2
10-14	255	9,6	24	83	9,4	32,6
15-19	145	5,5	29	73	20,0	50,3
20-24	150	5,7	35	84	23,3	56,0
25-34	229	8,6	63	131	27,5	57,2
35-44	149	5,6	48	105	32,2	70,5
45-54	93	3,5	37	65	39,8	69,9
55-64	75	2,8	30	58	40,0	77,3
65-74	54	2,0	21	40	38,9	74,0
Σ	2663		572	1320	22	49,8

=====

Tabelle 2

Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten

2.1 Nachweis von Antikörpern gegen das CMV in den verschiedenen Altersgruppen (Tab. 2, Abb.4)



Abbildung 4

Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten und Normalseren

In Abbildung 4 ist der Durchseuchungsverlauf der Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten dargestellt. Zum Vergleich dazu sind zusätzlich die Normalseren abgebildet. Es zeigt sich, daß die Kurve der IgG-Antikörper bei beiden Serengruppen etwa gleich verläuft, nur liegt der Prozentsatz positiver Seren bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten höher. Wir erkennen wieder den Abfall im 1. Lebensjahr und den zunächst flachen, später steileren Anstieg im höheren Alter. Bei den 0-1/2jährigen waren bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten erheblich mehr Seren IgG-positiv als bei den Normalseren. Der erste IgG-Anstieg erfolgt bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten schon bei den 2-3-jährigen. Dadurch kommt es zu einem früheren Erreichen des ersten Plateaus schon bei den 6-7jährigen. Hier ist auch ein IgM-Gipfel zu finden, der bei den Normalseren fehlt. Bei diesen wird das erste Plateau erst bei den 8-14jährigen erreicht. Es ist auffallend, daß der Anstieg zu diesem Plateau viel steiler als bei den CMV-verdächtigen Seren erfolgt, im Gegensatz zu diesen jedoch keine IgM nachweisbar sind. Bei den Normalseren steigt die IgG-Kurve stetig, während IgM nur sporadisch nachgewiesen werden kann. Bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten erfolgt der steile Anstieg bei den Erwachsenen 20 Jahre eher, und es müssen zahlreiche floride Infektionen erfaßt worden sein, denn hier kommt es parallel zum IgG- auch zu einem IgM-Antikörper-Anstieg. Ab der Altersgruppe 45-54 Jahre überlagern sich die IgG-Kurven der Normalseren und der Cytomegalie-verdächtigen Patienten.

2.2 Einfluß des Geschlechtes auf den Nachweis von Antikörpern (Tab.3)

Um etwaige Unterschiede im Durchseuchungsverlauf bei männlichen und weiblichen Patienten festzustellen, wurden die Seren nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. In Tabelle 3 sind die entsprechenden Prozentzahlen für IgM und IgG nebeneinandergestellt, und der höhere Wert ist jeweils unterstrichen.

Alter	Anzahl unter- suchter Seren		I g M				I g G			
			positive Seren		positive Seren Prozent		positive Seren		positive Seren Prozent	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0-1/2	<u>461</u>	346	122	79	<u>26,46</u>	22,83	276	202	<u>59,87</u>	58,38
1/2-1	<u>112</u>	73	8	9	7,1	<u>12,3</u>	24	18	21,0	<u>24,7</u>
2-3	<u>114</u>	94	11	10	9,6	<u>10,6</u>	28	31	24,6	<u>33,0</u>
4-5	<u>55</u>	39	6	5	10,9	<u>12,8</u>	12	15	21,8	<u>38,5</u>
6-7	<u>58</u>	50	12	8	<u>20,7</u>	16,0	21	16	<u>36,2</u>	32,0
8-9	<u>60</u>	51	7	8	11,7	<u>15,7</u>	22	16	<u>36,7</u>	31,4
10-14	<u>149</u>	106	12	12	8,0	<u>11,3</u>	48	35	32,2	<u>33,0</u>
15-19	56	<u>89</u>	14	15	<u>25,0</u>	16,9	32	41	<u>57,1</u>	46,0
20-24	36	<u>114</u>	6	29	16,7	<u>25,4</u>	19	65	52,8	<u>57,0</u>
25-34	59	<u>170</u>	16	47	27,1	<u>27,7</u>	29	102	49,2	<u>60,0</u>
35-44	68	<u>81</u>	22	26	<u>32,4</u>	32,0	47	58	69,1	<u>71,6</u>
45-54	<u>47</u>	46	17	20	36,1	<u>43,5</u>	28	37	59,6	<u>80,4</u>
55-64	<u>48</u>	27	20	10	<u>41,7</u>	37,0	34	24	70,8	<u>88,9</u>
65-74	<u>32</u>	22	8	13	25,0	<u>59,0</u>	20	20	62,5	<u>90,9</u>
Σ	1355	1308	281	291	21,2	22,8	639	680	47,5	52,1

Tabelle 3

Aufgliederung der Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten
nach Geschlechtern

Man erkennt, daß sowohl bei IgM als auch bei IgG in den einzelnen Altersgruppen der Anteil positiver Seren bei den weiblichen Patienten meistens höher liegt, als bei den gleichaltrigen männlichen. Absolut gesehen sind 21,2 % der männlichen Seren IgM-positiv und 22,8 % der Frauen; diese liegen also rund 1,6 % über den Männern. Bei IgG sind sogar 52,1 % der Frauen und nur 47,5 % der Männer positiv; hier liegen die Frauen sogar um 5 % höher.

Im Ganzen gesehen verläuft die Kurve der positiv reagierenden Seren bei den Frauen in beiden Immunglobulinklassen wesentlich gleichmäßiger als bei den Männern. Sie liegt die meiste Zeit des Lebens auch höher und liegt schließlich mit etwa 90 % bei IgG und etwa 60 % bei IgM wesentlich höher.

Über das ganze Leben verteilt haben wir nach den vorliegenden Daten mit 3 CMV-aktiven Phasen zu rechnen:

- 1) im 1. Lebensjahr absinkende Antikörper
- 2) 1. Anstieg bei Mädchen 2.-5. Lebensjahr,
bei Knaben 6.-7. Lebensjahr
- 3) 2. Anstieg bei Frauen und Männern zwischen
15.-19. Jahr, der bei Frauen weiter steigt,
während er bei Männern schwankt.

2.3 Jahreszeitlich bedingte Durchseuchungsschwankungen (Abb.5, 6)

- 2.3 1 Um jahreszeitlich bedingte Schwankungen erfassen zu können, wurden in Abbildung 5 die Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten in Monate gegliedert. Ein starker Anstieg bei den IgG- und auch bei den IgM-Antikörpern ist im Januar und im Mai festzustellen, und ein kleinerer Gipfel im August. Es ist noch einmal ein weiterer kleiner Gipfel, jedoch nur bei der IgG-Kurve, und zwar im Dezember, zu finden.

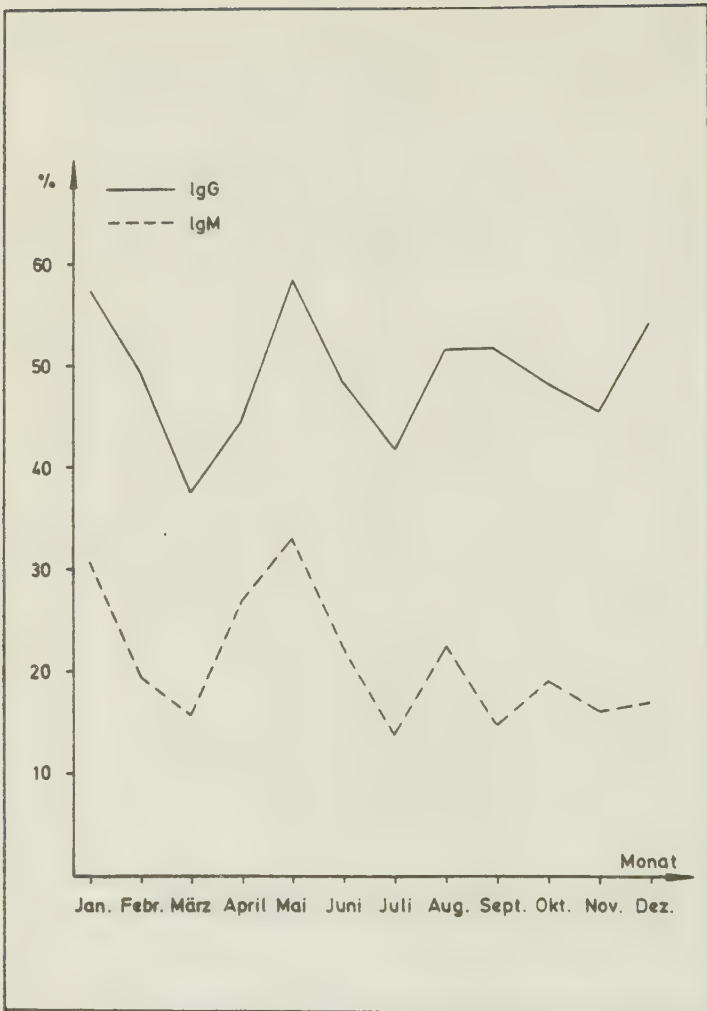


Abbildung 5

Jahreszeitlich bedingte Schwankungen in der Durchseuchung

2.3 2 In Abbildung 6 sind die Seren aus Abbildung 5 nach Geschlechtern getrennt. Es wird deutlich, daß der Durchseuchungsanstieg im Januar und Mai bei beiden Geschlechtern erfolgt und bei den Frauen etwas ausgeprägter ist als bei den Männern. Dies ist zu erwarten, da die Frauen auch einer stärkeren Durchseuchung unterliegen. Der Gipfel im August aus Abbildung 5 wird nur durch die Männer hervorgerufen. Bei den Frauen erfolgt ein leichterer Durchseuchungsanstieg als bei den Männern, und zwar erst im September, der bis zum Dezember allmählich abflacht und dort die Werte der Männer erreicht.

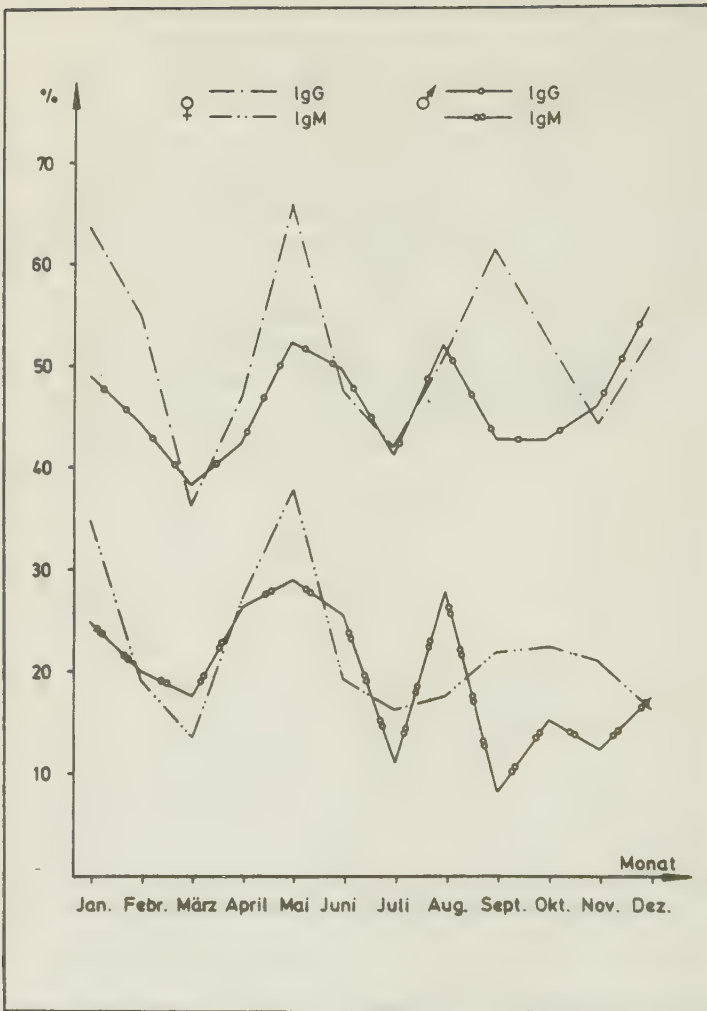


Abbildung 6

Jahreszeitlich bedingte Schwankungen in der Durch-
seuchung nach Geschlechtern getrennt

D. D I S K U S S I O N

=====

1. Nachweis von Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus in verschiedenen Altersgruppen

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Durchseuchung der gesunden Bevölkerung festgestellt werden. Daher wurde zunächst nur Serum von den Patienten untersucht, deren Erkrankung mehr oder weniger unklar war, und wo das klinische Bild nicht oder nicht direkt auf eine CMV-Beteiligung hindeutete. Diese Patientengruppe wurde als repräsentativ für die "gesunde" d.h. nicht an Cytomegalie erkrankte Bevölkerung genommen.

Relevant für den Durchseuchungsindex ist dabei nur der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen das CMV, da diese nach einer einmal durchgemachten Infektion jahrelang im Serum nachweisbar bleiben. Es galt also, die Frage zu beantworten, wie viele Personen in welchem Alter schon einmal eine Cytomegalie gehabt hatten.

Dagegen kann mit Hilfe des IgM-Antikörper-Nachweises die Frage beantwortet werden, wie viele Leute in welchem Alter gerade eine floride Cytomegalie durchmachen. Da mit den Normalseren nur die erste Frage - also der Durchseuchungsstand - beantwortet werden konnte, wurde zur Beantwortung auch der zweiten Frage eine Patientengruppe untersucht, bei der die Symptome auf eine Cytomegalie-Erkrankung schließen ließen, und die stellvertretend für die Cytomegalie-erkrankte Bevölkerung stehen sollte. In Abbildung 4 sind die Werte beider Gruppen in Kurven dargestellt, damit sie besser miteinander vergleichbar sind.

1.1 Durchseuchung in den verschiedenen Altersgruppen

Der hohe Gehalt an IgG-Antikörpern bei den 0-1/2 Jahre alten Säuglingen und der folgende steile

Abfall ist typisch für die Cytomegalie. Aus den bisherigen Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung läßt sich jedoch nicht erkennen, ob die Antikörper diaplazentar von der Mutter übertragen wurden, oder ob sie nach prae-, peri- oder postnataler Infektion gebildet wurden. Zur Klärung dieser Frage wurde deshalb die Altersgruppe der 0-1/2jährigen bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten in weitere Altersklassen unterteilt, um anhand der IgM-Antikörper positiven Seren den Anteil prae-, peri- und postnataler Infektionen ablesen zu können.

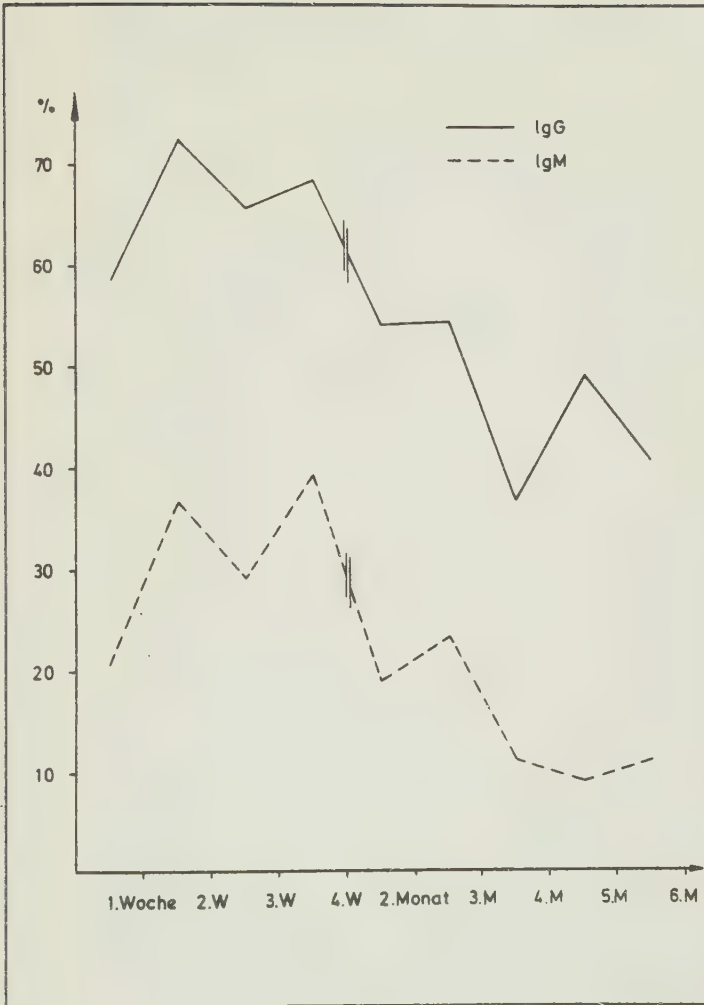


Abbildung 7

Weitere Unterteilung der Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten bei den 0-1/2jährigen

Aus Abbildung 7 ersieht man, daß von den Neugeborenen (1. Lebenswoche) fast 60 % IgG-Antikörper besitzen und 20 % IgM-Antikörper. Da IgG- und IgM-Antikörper etwa gleichzeitig gebildet werden, bedeutet dies, daß 20 % der Säuglinge frische Infektionen haben und die restlichen 40 % nur IgG-Antikörper besitzen, die sie von der Mutter übertragen bekommen haben. Vergleicht man diesen Wert mit der IgG-Kurve in Abbildung 2, so findet man in den gebärfähigen Altersgruppen (etwa 20-40 Jahre) ebenfalls einen IgG-Anteil von etwa 40 %. Die 20 % Säuglinge, die neben den IgG-Antikörpern auch IgM-Antikörper aufweisen, könnte man demnach als praenatal infiziert bezeichnen. Es kann nun der Einwand erhoben werden, daß der Prozentsatz praenataler Infektionen etwas niedriger liegt, da ein Teil der Kinder aus den letzten Tagen der ersten Woche stammt, und somit schon Antikörper aus einer perinatalen Infektion gebildet haben kann. Eine genaue Feststellung des Anteils praenataler Infektionen bzw. mütterlicher Antikörper läßt sich nur durch die Untersuchung von Nabelschnurblut treffen. EMBIL (11) konnte in 34 %, GÄRTNER (13) in 47 %, NUMAZAKI (27) in 95 % und PELLER (28) in 60 % komplementbindende Antikörper im Nabelschnurblut nachweisen. Münster liegt mit 60 % IgG-positiver Seren etwa im Durchschnitt. Um die praenatalen Antikörper der Säuglinge von den mütterlichen Antikörpern abzugrenzen, führten STARR et al. (33) Virusisolierungen bei Neugeborenen innerhalb der ersten 48 Stunden durch. Sie konnten aber nur bei 1,2 % der Neugeborenen das Virus nachweisen. Nach LEVINSOHN (21) zieht die Anwesenheit mütterlicher Antikörper die Infektion hinaus.

Der weitere Verlauf der IgM-Kurve in Abbildung 7 ermöglicht eine weitere Differenzierung des Infektionsgeschehens. Man findet in der 2. und in der 4. Woche deutlich ausgeprägte Kurvengipfel, die um 17 % bzw. 18 % über dem Wert der ersten Woche liegen. Wenn wir annehmen, daß es sich bei den Werten in der ersten Woche um Antikörper nach einer praenatalen Infektion handelt, so lassen sich die Werte der zweiten Woche als Antikörper nach praenatalen und Antikörper nach perinatalen Infekten und die Werte der vierten Woche als peri- und postnatale Infekte deuten. Demnach ergibt sich zahlenmäßig folgendes Bild:

praenatal	20 %
perinatal	17 %
postnatal	18 %

Diese Zahlen dürfen jedoch nicht als absolut gesehen werden, da IgM-Antikörper über einen längeren Zeitraum nachweisbar sind und in den Altersgruppen der 2. und 4. Woche noch Antikörper-Anteile aus vorhergehenden Infektionen enthalten sind.

Woher können nun diese frischen Infektionen stammen? Die perinatale Infektion erfolgt während der Geburt von der Cervix direkt auf das Kind. Nach der Entbindung bleiben die Säuglinge im allgemeinen 8-10 Tage zusammen mit der Mutter in der Klinik. In dieser Zeit kann die Mutter über Speichel und Muttermilch eine postnatale Infektion herbeiführen. Die Säuglingsschwestern kommen als Infektionsquelle kaum in Betracht, wie Untersuchungen in England (6) belegen. In der zweiten Woche werden Mutter und Kind nach Hause entlassen. Durch den Kontakt mit Familie und Freundeskreis ist für den Säugling und die Mutter die Gefahr verbunden, mit Virusausscheidern zusammenzu-

kommen. Auch dies führt zu einem IgM-Anstieg in der 4. Woche.

Zum Ende des 1. Lebenshalbjahres nehmen die IgG- und vor allem die IgM-Antikörper ab. Dies stimmt mit Untersuchungen LUTHARDT'S (24) überein, nach denen schon im 2. Lebenshalbjahr die meisten Virusausscheider keine IgM-Antikörper mehr aufweisen. Außerdem beschreibt er klinische Fälle (22, 24), wo trotz Virurie bei kranken Säuglingen keine IgM-Antikörper zu finden waren (Tab.4).

Alter	Anzahl	IgM pos.	Virurie (Ges./pos.)
0-2 Monate	15	6	13/13
3-4 "	15	7	14/14
5-6 "	11	0	4/4
7-8 "	15	1	8/6
9-10 "	9	0	4/4
11-12 "	4	0	2/2
12 "	5	1	5/5

Tabelle 4

Nachweis von IgM und Virus bei Cytomegalie-infizierten Kindern mit positiver KBR und IgG-Antikörpern im Immunfluoreszenztest (LUTHARDT et al. 22)

Der zweite Durchseuchungsschub - der erste war bei den Säuglingen - erfolgt im frühen Schulalter. Er ist aus der Abbildung 4 gut erkennbar, da er nicht wie bei den Säuglingen durch den Abbau der mütterlichen Antikörper überlagert wird. Mit der Einschulung kommen die Kinder aus dem engeren Kreis der Familie heraus, und die Infektionsgefahr erhöht sich. Dies ist zwar auch schon in den Kindergärten (Tab.5) der Fall gewesen; es gehen jedoch mehr Kinder zur Schule als in den Kindergärten.

Autor	Alter	Anzahl unter-sucht	CMV pos. Isolierung	%
<u>Kinderkrippen</u>				
DIOSI, BABUSCEAC (8)	3 M - 3 J	30	5	16 %
KRECH, JUNG, JUNG, SINGEISEN (18)	6 M - 4 J	87	33	38 %
<u>Krankenhauspatienten</u>				
KRECH, JUNG, JUNG, SINGEISEN (18)	6 M - 4 J	35	0	0 %
STERN (34)	6 M - 4 J	104	10	10 %

Tabelle 5

Vergleich von Virus-Isolierungsversuchen zwischen Kindern aus Kinderkrippen und aus Krankenhäusern

Bei den Cytomegalie-verdächtigen Patienten findet man noch einen weiteren Anstieg und zwar schon bei den 2-3jährigen. Die Ursache liegt wohl darin, daß die CMV-Infektion häufig inapparent verläuft und Spätschäden wie z.B. psychomotorische Retardierung sich erst dann bemerkbar machen, wenn das Kind zu laufen und zu sprechen beginnt, sodaß erst zu diesem Zeitpunkt eine Untersuchung eingeleitet wird.

Der dritte massive Durchseuchungsschub bei den "gesunden" Personen erfolgt dann im Alter von 35-54 Jahren. Seine Ursache liegt wahrscheinlich in der Aufsummierung mehrerer Faktoren. Neben Primärinfektionen kommt es zu Reaktivierungen und Reinfektionen. Der Kontakt der Geschlechter fördert die Infektionsgefahr. Das CMV konnte in menschlicher Samenflüssigkeit in hoher Konzentration und über längere Zeit nachgewiesen werden (20). Untersuchungen bei Frauen ergaben, daß, wenn das Virus nachgewiesen wurde, es sich entweder nur im Cervikalsekret befand, oder dort die größte Menge festgestellt wurde. Der vorzeitige Anstieg zum Durchseuchungsmaximum bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten ist durch die Mütter der Cytomegalie-erkrankten Säuglinge bedingt. Ab 45 Jahre überlagern sich die IgG-Kurven der Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten und der Normalseren. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß es trotz IgG-Antikörpern zu Reaktivierungen und Reinfektionen mit IgM-Antikörper-Bildung kommt.

IgM trat bei den Normalseren sehr vereinzelt auf und zwar bei insgesamt 6 Seren. Der hohe Anteil an IgM-positiven Seren bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten ist ein Beweis dafür, daß dort zahlreiche floride Infektionen - und zwar

vor allem bei den 0-1/2jährigen und den Erwachsenen - aufgedeckt werden konnten. Der tatsächliche Anteil florider Infektionen kann sogar noch höher liegen, denn LUTHARDT et al. (22) stellten fest, daß Säuglinge während florider CMV-Infektionen nur unregelmäßig IgM in nachweisbarer Menge bilden. Sie untersuchten 74 Säuglinge mit positiver KBR und IgG-Antikörpern im Immunfluoreszenztest auf Cytomegalie-Virus und IgM-Antikörper. Nur bei solchen Säuglingen, die in den ersten vier Lebensmonaten untersucht wurden, konnten sie in nennenswertem Maße IgM-Antikörper finden (Tab.4). Die exakte Zuverlässigkeit des Auftretens von IgM bei floriden Infektionen älterer Kinder und Erwachsener ist ebenfalls noch ungeklärt (24). Falls es nachweisbar ist, kann es etwa solange im Blut festgestellt werden, wie Virus im Urin ausgeschieden wird, also normalerweise einige Monate lang.

1.2 Geschlechtervergleich

Die starke Zunahme an IgG-positiven Seren bei den 20-25jährigen ist durch die Schwangeren bedingt. Hier ist auch gleichzeitig ein massiver IgM-Anstieg zu finden (Tab.3). In diese Altersgruppe fällt ein Großteil der Mütter CMV-infizierter Säuglinge. Auf Grund des positiven Befundes der Säuglinge waren die Seren der Mütter zur Untersuchung angefordert worden. Sowohl bei IgG als auch bei IgM werden bei den 20-24jährigen etwa die gleichen Werte wie bei den Säuglingen (0-1/2 Jahr) erstmals wieder erreicht.

Während der Schwangerschaft gebildete Hormone fördern möglicherweise die Empfänglichkeit für eine Primär-Infektion bzw. die Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion (NUMAZAKI et al. (27)). Das Risiko bezieht sich auf das ungeborene Kind (HILDEBRANDT et al. (17) und ist nach LUTHARDT (24)

besonders groß bei Primärinfektionen, denn für diese ist eine Virämie charakteristisch (19). In Tabelle 6 ist nach MAC DONALD und TOBIN (25) der voraussichtliche Ausgang einer Primärinfektion der Mutter für den Fetus aufgezeigt.

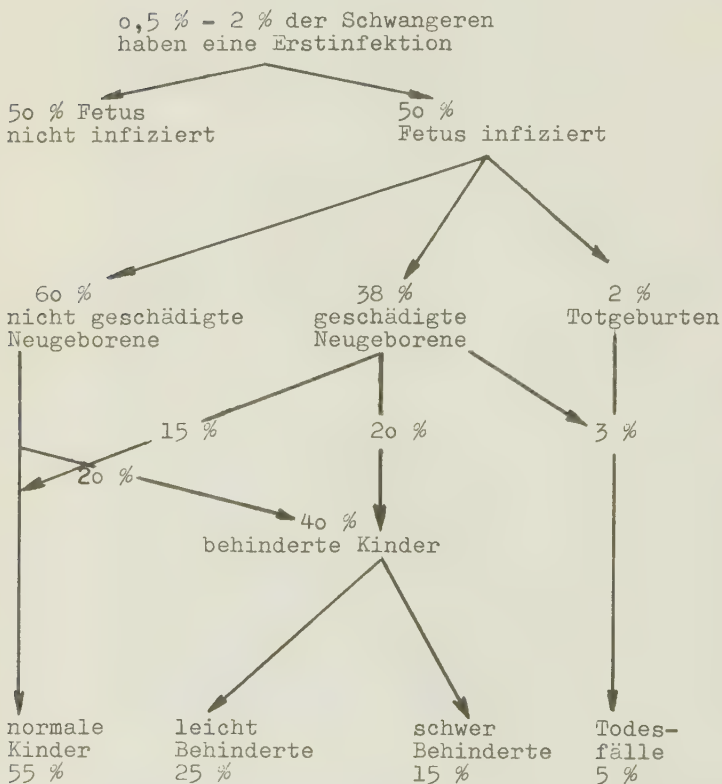


Tabelle 6

Voraussichtlicher Ausgang einer Primärinfektion der Mutter für den Fetus (MAC DONALD und TOBIN (25))

0,5-2 % der Schwangeren haben eine Erstinfektion. 50 % der Feten werden infiziert. Hiervon entwickeln sich 55 % normal, 25 % sind leicht und 15 % schwer behindert. 5 % sind nicht lebensfähig. HILDEBRANDT et al. (17) fanden bei Schwangeren stark erhöhte Antikörper-Titer und auch erhöhte Virusausscheidung. SCHMITZ et al. (32) konnten bei 7 % der Schwangeren und nur bei 2,6 % der Nichtschwangeren gleichen Alters IgM-Antikörper feststellen. Die IgM-Antikörper waren höchstens 5-6 Monate nachweisbar. Hierbei handelte es sich jedoch größtenteils um Reaktivierungen und nicht um Primärinfektionen. Dies konnte dadurch festgestellt werden, daß bei Frauen, die bei der ersten Untersuchung mit der KBR positiv waren, erst bei der zweiten Untersuchung auch IgM nachgewiesen werden konnte. Aber auch bei Reaktivierungen kann es vereinzelt zu congenitaler Infektion kommen, denn es konnte ein Fall nachgewiesen werden, bei dem es während einer Reaktivierung zur intrauterinen Infektion gekommen war, die nach SCHMITZ mit einer vorübergehenden Unterdrückung der neutralisierenden Antikörper oder mit der zellulären Virusübertragung von der Mutter über die Plazenta auf den Embryo zu erklären ist.

Frauen, die CMV-geschädigte Kinder austrugen, können in späteren Schwangerschaften durchaus gesunde Kinder gebären. Nach BERENBERG (3) erhöht sich jedoch möglicherweise die Zahl der Fehlgeburten.

LUTHARDT (24) und STARR (34) stellten fest, daß bei Schwangeren mit Virusausscheidung die Möglichkeit besteht, daß das Kind nicht infiziert ist, da es durch die mütterlichen Antikörper teilweise geschützt wird.

Eine besonders hohe Durchseuchung wurde bei Studien in England (6) bei unverheirateten Müttern

und deren Kindern festgestellt (häufiger Partnerwechsel?).

Aber nicht nur Schwangere, sondern auch die Mütter von Kleinkindern - vor allem Kleinkinder gelten als Langzeitausscheider (19, 24) - sind von der Cytomegalie besonders betroffen. LEVINSOHN et al. (21) untersuchten die Seren von zwei Elterngruppen auf CMV-Antikörper. In der ersten Gruppe waren Familien, die CMV-ausscheidende, klinisch gesunde Kinder hatten, und in der anderen waren Familien ohne CMV-ausscheidende Kinder. Während zwischen den Vätern kein Unterschied festgestellt werden konnte, besaß eine größere Anzahl der Mütter von Virusausscheidern Antikörper und auch höhere Titerwerte als die Mütter von Nichtausscheidern.

Hinzu kommt, daß Frauen häufiger als Männer engen beruflichen Kontakt (z.B. als Kindergärtnerin u.a.) mit Kleinkindern haben. HALDANE (14) fand vermehrt Antikörper und auch höhere Titer bei Frauen, während GÄRTNER et al. (13) höhere Titer bei Männern fanden. EMBIL et al. (11, 21, 33, 35) stellten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern fest.

Auffallend ist, daß bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten in 10 von den 14 Altersgruppen mehr Seren von Männern als von Frauen eingesandt wurden, während bei den IgG-positiven Seren das Verhältnis genau umgekehrt ist. Nur bei den Altersgruppen 15-44 (Tab.3), also im gebärfähigen Alter, wurden mehr Seren von Frauen eingesandt. Dies hat - wie schon gesagt - seine Ursache darin, daß die Seren der Mütter infizierter Säuglinge angefordert wurden. Es wurde also eher bei den Männern als bei den Frauen eine CMV-Infektion in Erwägung gezogen, aber bei den Frauen wurde der Verdacht eher bestätigt (bei 9 der Altersgruppen

haben Frauen einen höheren Prozentsatz IgM-positiver Seren).

1.3 Titerhöhen

Da die IgG-Antikörper jahrelang erhalten bleiben, ist eine stetige Zunahme der Durchseuchung zu erwarten. Ebenfalls erwarten könnte man, daß die IgG-Antikörper-Titer nach einer durchgemachten Infektion im Laufe des Lebens allmählich absinken. Wie der Vergleich der Titerhöhen in den einzelnen Altersstufen aber zeigt (Abb.3), ist es genau umgekehrt. In jungen Jahren liegen die IgG-Titer wesentlich niedriger als im Alter. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise darin, daß die Hauptdurchseuchung erst in der zweiten Lebenshälfte stattfindet. Eine andere Möglichkeit wäre, daß es im höheren Alter häufig zu einer Reaktivierung oder Reinfektion kommt. In beiden Fällen wären akute Cytomegalieerkrankungen die Ursache für die hohen IgG-Antikörper-Titer, die dann allerdings auch durch das Auftreten von IgM-Antikörpern erkennbar sein müßten. Betrachtet man daraufhin die Abbildung 4, so wird diese Annahme durch das Ansteigen der IgM-Kurve in den höheren Altersgruppen z.T. bestätigt. Aber nur zum Teil, denn das Vorhandensein von IgM-Antikörpern besagt ja nur, daß ein florider oder akuter Prozeß vorliegt. Es erklärt aber nicht, warum in der Altersgruppe ab 35 Jahre die IgG-Antikörper-Titer im allgemeinen höher liegen. Wenn es sich hier um Erstinfektionen handelt, wäre es schwer verständlich, warum bei älteren Menschen höhere Titer entstehen. Nimmt man jedoch an, daß es sich um Reinfektionen bzw. Reaktivierungen handelt, so wären die höheren Titer als Booster-Effekt zu erklären. Wie man aus Abbildung 3 ersieht, sind in den höheren Altersgruppen alle Titer vertreten. Möglicherweise wurden

die niedrigen Titer nach einer Erstinfektion und die höheren Titer nach einer Reinfektion oder Reaktivierung gebildet.

Es stellt sich nun die Frage, warum Reinfektionen im höheren Alter häufiger auftreten. Um reinfiziert zu werden, muß man erst einmal primär infiziert worden sein. Andererseits soll aber eine Primärinfektion mit Antikörperbildung vor weiteren Infektionen schützen. Um eine Reinfektion möglich zu machen, muß also der Schutz der Primärinfektion beseitigt werden. Dabei nimmt entweder der Antikörper-Titer tatsächlich allmählich ab, bis er irgendwann wirkungslos ist, oder die IgG-Antikörper bieten überhaupt keinen Schutz, oder das Immunsystem wird durch äußere Einflüsse abgebaut. Wenn die Antikörper-Titer im Laufe der Zeit abnehmen, kann irgendwann der Zeitpunkt erreicht werden, wo sie wirkungslos sind, und eine Reinfektion oder Reaktivierung stattfinden kann. In diesem Zusammenhang ist die Mitteilung von LUTHARDT (24) von Interesse, daß das CMV lange Zeit, vielleicht sogar zeitlebens, latent im Körper überleben und unter bestimmten Umständen wieder aktiviert werden kann (z.B. bei Schwangeren). Daß die Antikörper-Titer sich im Verlaufe einer Krankheit verändern, ist bekannt und individuell verschieden. Daß ein hoher Antikörper-Titer einen guten Schutz vor (erneuter) Infektion darstellt, ist auch ohne Zweifel (Impfung). Es bleibt also nur der Abbau des Immunsystems, also die Unterdrückung oder die Entfernung der Antikörper wie bei Transplantationen (LUTHARDT (24)), Tumorbehandlungen (MÜLLER-STAMOU et al. (26)), Allergien, wo es im Verlaufe der Therapie zu einer gewollten Unterdrückung des Immunsystems kommt. In diesem Zusammenhang ist nochmals zu erwähnen, daß die Seren

nicht von Gesunden, sondern von Kranken stammen.

1.4 Jahreszeitlich bedingte Durchseuchungsschwankungen

Im Januar und im Mai erfolgt ein Durchseuchungsanstieg bei Männern und Frauen, im August nur bei Männern, während bei den Frauen ein schwächerer Durchseuchungsanstieg erst im September erfolgt, der sich zum Dezember hin abschwächt (Abb. 5 und 6).

SCHMITZ et al. (32) untersuchten Schwangere auf CMV-IgM-Antikörper und fanden einen Gipfel im Juli/August. STARR et al. (34) untersuchten Neugeborene auf congenitale Cytomegalie und kamen zu dem Schluß, daß es keine jahreszeitlichen Schwankungen gibt.

2. Vergleich der Durchseuchung im Einzugsgebiet Münster und in anderen Untersuchungsgebieten

Die Durchseuchung mit CMV in verschiedenen Ländern ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Jahreszahlen in Tabelle 7 geben das Datum der durchgeführten Untersuchung und nicht der Veröffentlichung an. Da in der Schweiz und in Freiburg nur Durchseuchungskurven veröffentlicht wurden, sind anstelle der Tabellen in diesen beiden Fällen die Kurven abgebildet.

Zur Feststellung der Antikörper gegen CMV wurde - mit Ausnahme von Münster - immer die KBR angewendet.

Ausführliche epidemiologische Tabellen aus verschiedensten Erdteilen wurden auch von KRECH und JUNG (19) zusammengestellt.

Durchseuchungsgrad der Bevölkerung in anderen Gebieten der Welt

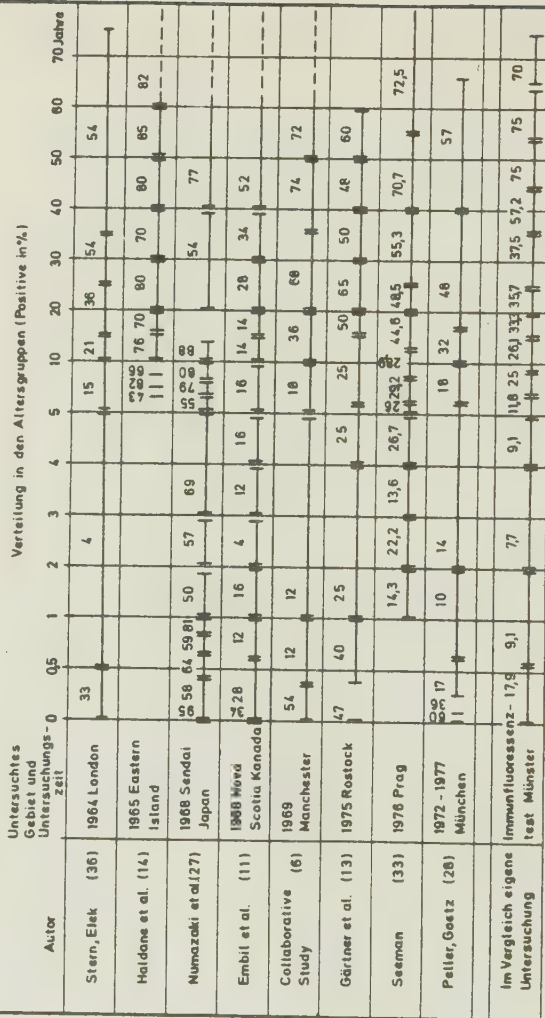
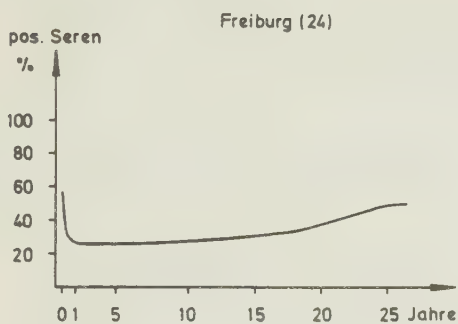


Tabelle 7



Noch Tabelle 7

Die Industrieländer weisen z.T. recht erhebliche Durchseuchungsunterschiede auf. Diese sind wahrscheinlich nur z.T. serologisch-methodisch bedingt. Von größerer Bedeutung ist die Zusammensetzung der untersuchten Populationen (Tab.8).

London:	≤ 10 Jahre	Krankenhauspatienten
	10-15 Jahre	2/3 Kinder aus Schulen 1/3 Krankenhauspatienten
	> 15 Jahre	Blutspender
Eastern Island:	fast alle Einheimischen der Insel	
Sendai:	Gesunde und Krankenhauspatienten	
Nova Scotia:	Gesunde	
Manchester:	Krankenhauspatienten	
St. Gallen:	Einsendematerial des serologischen Labors	
Rostock:	0-20 Jahre	Einsendematerial des serologischen Labors
	21-60 Jahre	Blutspender
München:	Gesunde	
Münster:	Einsendematerial des serologischen Labors	
	a) ohne Verdacht einer Cytomegalie-Infektion	
	b) mit Verdacht einer Cytomegalie-Infektion	
Prag:	Gesunde	

Tabelle 8

Das Untersuchungsmaterial in den verschiedenen Durchseuchungsstudien

Sozio-ökonomische Bedingungen spielen eine große Rolle. Studien in Manchester (6) und in der Schweiz (19) haben gezeigt, je niedriger der soziale Stand einer Bevölkerungsgruppe ist, desto größer ist die CMV-Durchseuchung. Die Ursache mag in beengten Wohnverhältnissen und schlechten hygienischen Zuständen liegen. Dies wurde auch in vergleichenden Studien zwischen Entwicklungsländern wie Afrika und Asien einerseits, und Industrieländern wie Europa und den USA andererseits deutlich.

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß die Normalseren in Münster mit der KBR auf jeweils eine oder mehrere der folgenden Viruserkrankungen hin untersucht wurden:

Influenza A, B, Parainfluenza 1, 2, 3, Respiratorischer Infekt, Adenovirus, Mumps, Ornithose, Q-Fieber, Mycoplasma pneumoniae, Herpes simplex, Lymphocytäre Choriomeningitis, Varizellen Zoster und Masern. Auffallend ist, daß die Seren mit IgG-Antikörpern gegen Cytomegalie bei den Routineuntersuchungen auf die oben genannten Krankheiten um 10 % mehr positiv waren als die CMV-IgG-negativen Seren (Tab.9).

Krankheit	IgG-positive Seren			IgG negative Seren		
	untersucht	positiv	in %	untersucht	positiv	in %
Influenza 1	61	56	91,8	116	73	62,9
" 2	61	21	34,4	116	31	26,7
Parainfluenza 1	61	4	6,5	116	4	3,4
" 2	61	5	8,2	116	3	2,6
" 3	61	58	95,1	116	60	51,7
Respiratorischer Infekt	61	30	49,2	119	50	42,0
Adenovirus	96	56	58,4	146	106	72,6
Polio	96	54	56,2	139	93	66,9
Leukämie	10	1	10,0	11	2	18,2
Leukämie	10	0	0,0	7	0	0,0
Myelom	62	19	30,6	118	20	16,9
Leukämie	9	5	55,6	26	15	57,7
Leukämie	4	0	0,0	14	0	0,0
Leukämie	2	2	100,0	10	4	40,0
Leukämie	1	1	100,0	10	3	30,0
Σ	556	292	48,83	1180	464	39,32

Tabelle 9

Ergebnisse der Routineuntersuchungen bei den Normalseren

Allen Durchseuchungsstudien gemeinsam ist jedoch die hohe Anzahl positiver Seren in den ersten Lebensmonaten, die dann rapide absinkt, und bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen wieder stark ansteigt. Die Altersgruppen mit dem größten Anteil positiver Seren in den jeweiligen Untersuchungsgebieten sind als Tabelle 10 ersichtlich.

Ort	Alter	Prozent positiv
London	25-75	54
Eastern Island	50-59	85
Sendai	11-13	88
Nova Scotia	3-40	58
Manchester	36-50	74
St. Gallen	30	57
Rostock	21-30	65
München	40-65	57
Münster	45-64	75
Prag	55-80	72,5

Tabelle 10

Altersgruppen mit dem höchsten Anteil positiver Seren

Nach dem Durchseuchungsmaximum erfolgt in den meisten Fällen ein leichter Abfall, der am ausgeprägtesten (6 %) in St. Gallen ist. Hierbei handelt es sich evtl. um einen Rückgang der Titer bei Antikörper-Trägern und dem Negativwerden positiver Probanden.

Eine Ausnahme bilden Eastern Island, wo schon 82 % der 8jährigen durchseucht sind, und Sendai, wo bei den 11-13jährigen mit 88 % die maximale Durchseuchung erreicht wird.

Eastern Island liegt im Pazifischen Ozean 3 700 km vor der chilenischen Küste, und es ist von der Außenwelt fast völlig abgeschnitten. Die ungewöhnlich hohe Durchseuchung mag von dem sehr engen Gemeinschaftsleben in einem einzigen Dorf mit niedrigem sozialökonomischen Status herrühren. Über 70 % der weiblichen Bevölkerung hat ihre Erstinfektion vor Erreichen des gebärfähigen Alters. Dies mag dazu beitragen, die Gemeinschaft gegen die Auswirkungen connataler Infektionen zu schützen, denn es wurde keine einzige connatale Infektion beobachtet.

Im Gegensatz zu Eastern Island gibt es für die außergewöhnlich hohe Durchseuchung in Japan keine Erklärung. Evtl. Gründe könnten in der hohen Bevölkerungsdichte liegen.

In Abbildung 8 sind aus anderen Durchseuchungsstudien die Titer-Mittelwerte abgebildet. In allen vier Studien wurden die Untersuchungen mit der KBR durchgeführt. In München (28) und Prag (33) wurde ab einer Verdünnung von 1 : 4 und in London (35) und Eastern Island (14) erst ab einer Verdünnung von 1 : 8 ein Serum als positiv gewertet. Auch dort zeigen die Mittelwerte wie bei der vorliegenden Untersuchung eine steigende Tendenz. Eine Ausnahme bildet nur die Londoner Untersuchung.

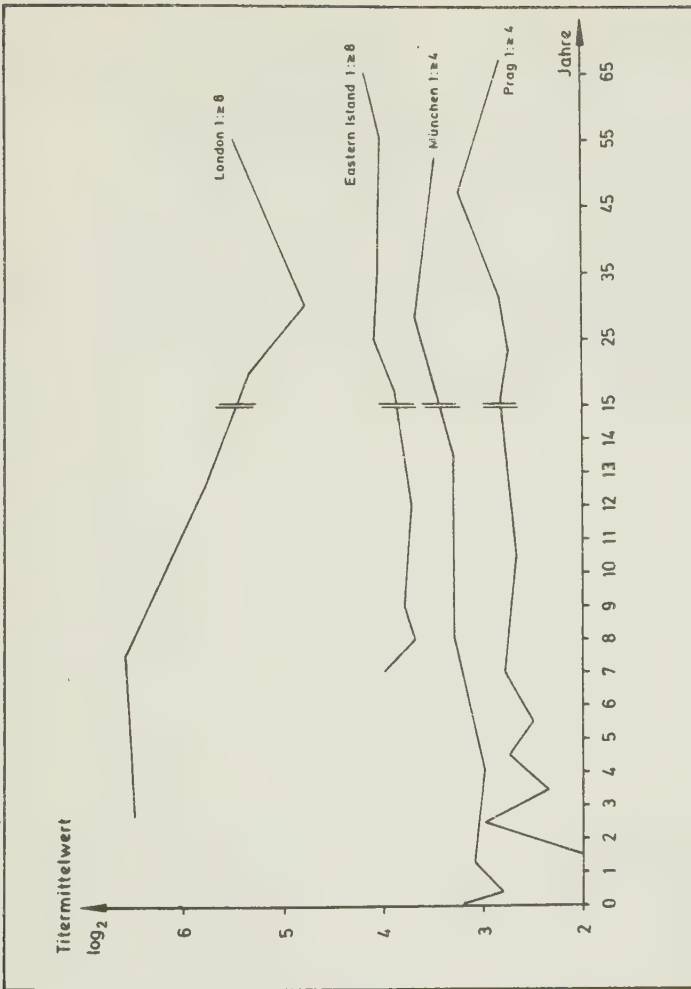


Abbildung 8

Titermittelwerte ($\log_2$) von verschiedenen Durchseuchungsstudien. Neben den Untersuchungsorten ist angegeben, ab welchem Titer ein Serum als positiv angesehen wurde.

In Abbildung 9 sind alle europäischen Durchseuchungskurven als "Europakurve" zusammengefaßt. Bis einschließlich der Altersgruppe 6-7 Jahre ist die Durchseuchung im Einzugsgebiet Münster um etwa 10 % geringer als im europäischen Durchschnitt. Sie steigt dann auf die "Europakurve" an, und bis zur Altersgruppe 15-19 Jahre kommt es zu keinen wesentlichen Unterschieden. Während bei der "Europakurve" bei den 20-25jährigen der massive Anstieg beginnt, erfolgt er in Münster erst 20 Jahre später und die maximale Durchseuchung liegt 15 % höher.

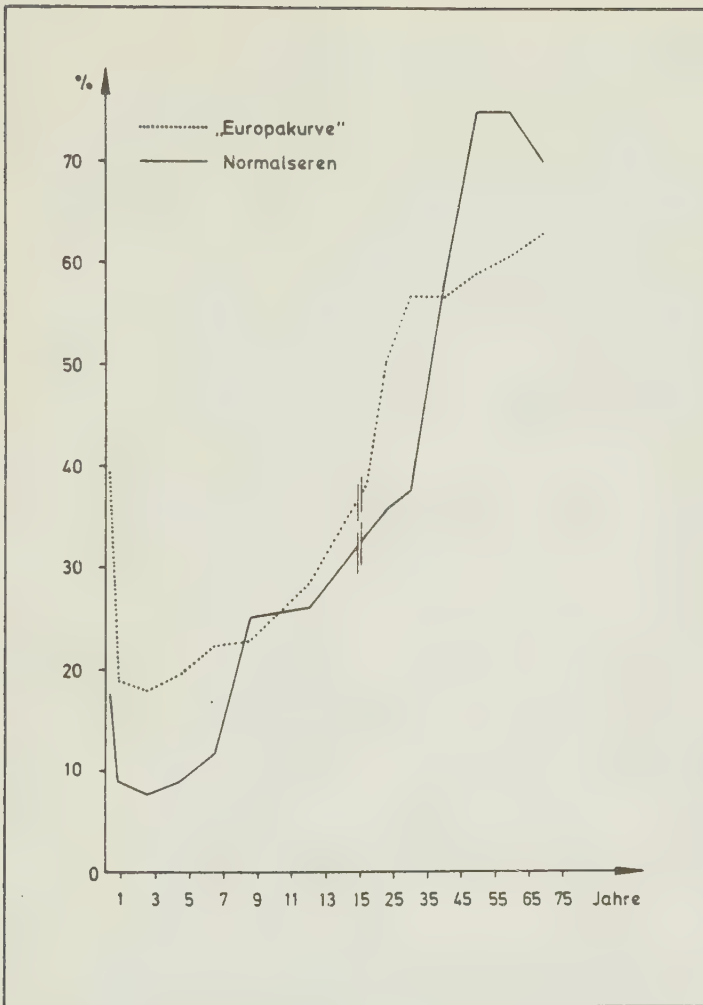


Abbildung 9

Zusammenfassung aller europäischen Durchseuchungs-
studien zur "Europakurve"

3. Schlußfolgerung

Als Endergebnis der vorliegenden Untersuchung kann zusammenfassend gesagt werden, daß im Einzugsgebiet Münster bei den Kindern - mit Ausnahme der 8-9jährigen - Jugendlichen und jungen Erwachsenen die Durchseuchung nicht so hoch ist wie im europäischen Durchschnitt, dafür aber ab dem 45. Lebensjahr über dem Durchschnitt liegt. Der Verlauf der Durchseuchungskurve ist in den ersten 6 Lebensmonaten durch den Abbau der mütterlichen Antikörper und beginnenden Erstinfektionen gekennzeichnet. Bei perinatalen Infektionen scheint der IgM-Nachweis vor allem in der zweiten und bei postnatalen in der 4. Lebenswoche möglich zu sein. Zwei massive Durchseuchungsanstiege folgen im frühen Schulalter und bei den 35-54jährigen. Mit der Durchseuchungszunahme steigt auch die Titerhöhe. Anscheinend sind Frauen etwas anfälliger als Männer für eine Cytomegalie und erhalten sie im Durchschnitt auch eher. Im Januar und Mai scheinen jahreszeitlich bedingte Steigerungen der Infektionsrate vorzuliegen. Bei den Seren Cytomegalie-verdächtiger Patienten wurde deutlich, daß heute vor allem bei Säuglingen (0-1/2 Jahr) an eine CMV-Infektion bei der Diagnosestellung gedacht wird, die sich auch in 1/4 der Fälle bestätigte. Aber auch in den anderen Altersgruppen wurde häufig richtig diagnostiziert, und zwar vor allem im höheren Alter (40 % IgM-positiv). Hieraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß entweder die Cytomegalie im Alter häufiger, aber meist unerkannt ist, oder daß die Symptomatik im Alter deutlicher ist und es daher zu gezielten Einsendungen kommt. Eine Ausnahme bilden die 1-5 und 8-15jährigen. Hier war der größte Anteil an Fehl-diagnosen.

L I T E R A T U R
=====

1. BAERLOCHER, K., KLINGENBERG, A., JUNG, M. und
KRECH, U.:
Über die Häufigkeit der Zytomegalievirusinfektion
Helv. paediat. Acta (1969) 1-13
2. BENYESH-MELNICK, M., DESSY, S. I. and FERNBACH D. J.:
Cytomegaloviruria in Children with Acute Leukemia
and in Other Children
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 117 (1964) 624-630
3. BERENBERG, W., NANKERVIS, G.:
Long-term follow-up of cytomegalic inclusion disease
of infancy
Pediatrics 46 (1970) 403-409
4. BOUÉ, A., CABAU, N.:
Epidémiologie des infections par le cytomégalo-virus
La Noevelle Presse médicale, 7 (1978) 3135-3139
5. CARLSTRÖM, G., ALDEN, BELFRAGE, HEDENSTRÖM, HOLMBERG,
NORDBRING, STERNER:
Acquired Cytomegalovirus Infection
Brit. med. J. 2 (1968) 521-525
6. Collaborative Study:
Cytomegalovirus Infection in the North West of England
A Report on a Two-year Study
Arch. of Disease in Childhood 45 (1970) 513-522
7. CONCHIE, A. F., BARTON, B. W., TOBIN, O`H.:
Congenital Cytomegalovirus Infection Treated with
Idoxuridine
British Medical Journal 4 (1968) 162-163

8. DIOSI, P., BABUSCEAC, L., NEVINGLOVSCHI, O. and STOICANESCU, A.:
Duration of Cytomegaloviruria in Nursery Children
Path. Microbiol. 29 (1966) 513-518
9. DIOSI, P., MOLDOVAN, E., TOMESCU, N.:
Latent Cytomegalovirus Infection in Blood Donors
Brit. med. J. 4 (1969) 660-662
10. ELEK, S. D., STERN, H.:
Development of a Vaccine against mental retardation
caused by Cytomegalovirus Infection in Utero
The Lancet 1 (1974) 7845-7850
11. EMBIL, J. A., HALDANE, E. V., MAC KENZIE, R. A. E.,
VAN ROOYEN, C. E.:
Prevalence of Cytomegalovirus Infection in a Normal
Urban Population in Nova Scotia
Canad. Med. Ass. J. 13 (1969) 78-81
12. EMÖDI, G., SARTORIUS, J., JUST, M., ROHNER, F. and
BÜHLER, U.:
Virus studies in the treatment of congenital cytome-
galovirus infections by cytosine arabinoside
Helv. paediat. Acta 27 (1972) 557-564
13. GÄRTNER, L., OBERENDER, H., KÖHLER, B., KUNKEL, M.
und TÖWE, J.:
Nachweis komplementbindender Antikörper gegen Zytome-
galievirus in verschiedenen Altersgruppen
Dt. Gesundh.-Wesen 31 (1976) 1238-1241
14. HALDANE, E. V., EMBIL, J. A., WALL, A. D.:
A serological Study of Cytomegalovirus Infection in
the Population of Easter Island
Canad. Med. Ass. J. 7 (1973) 969-973

15. HANSHAW, J. B.:
Congenital Cytomegalovirus Infection: A Fifteen Year
Perspective
J. of Infectious Diseases 123 (1971) 555-561
16. HAYES, K., DANKS, D. M., GIBAS, H., JACK, J.:
Cytomegalovirus in Human Milk
New Engl. J. Med. 287 (1972) 177-178
17. HILDEBRANDT, R. J., SEVER, J. L., MARGILETH, A. M.,
CALLAGAN, D. A.:
Cytomegalovirus in the normal pregnant woman
Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 1125-1128
18. KRECH, U., JUNG, M., JUNG, F., SINGEISEN, CH.:
Virologische und klinische Untersuchungen bei konnatalen und postnatalen Cytomegalien
Schweiz. med. Wschr. 98 (1968) 1459-1469
19. KRECH, U., JUNG, M. and JUNG, F.:
Cytomegalovirus Infections of Man
Basel (1971)
20. LANG, D. J., KUMMER, J. F.:
Demonstration of cytomegalovirus in semen.
New Engl. J. Med. 287 (1972) 756-760
21. LEVINSOHN, E. M., FOY, H. M., KENNY, G. E., WENTWORTH,
B. B., GRAYSTON, J. TH.:
Isolation of Cytomegalovirus from a Cohort of 100
Infants Throughout the First Year of Life
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132 (1969) 957-962
22. LUTHARDT, TH., NEUFANG, A., NEUFANG, G., REUSSNER, L.:
Cytomegalievirus-Infektionen im Säuglingsalter
Epidemiologie - Diagnostik - Klinik
Mschr. Kinderheilk. 122 (1974) 500-501

23. LUTHARDT, TH., TODT, R.:
Leistungsfähigkeit und sinnvolle Anwendung der modernen Cytomegaliediagnostik
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970) 394-396
24. LUTHARDT, TH.:
Cytomegalie
Stuttgart (1976)
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
25. MAC DONALD, H. J., TOBIN, O'H.:
Congenital Cytomegalovirus Infection: a Collaborative Study on Epidemiological, Clinical and Laboratory Findings
Develop. Med. Child Neurol. 20 (1978) 471-482
26. MÜLLER-STAMOU, A., SENN, H. J., EMÖDY, G.:
Die Bedeutung der Zytomegaliekrankheit bei erwachsenen internmedizinischen Patienten
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 985-991
27. NUMAZAKI, Y., YANO, N., MORIZUKA, T., TAKAI, S., ISHIDA, N.:
Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant women
Amer. J. Epidemiol. 91 (1970) 410-417
28. PELLER, P., GOETZ, O.:
Verbreitung des Zytomegalie-Virus bei Kindern und Erwachsenen im Raum München
Münch. med. Wschr. 120 (1978) 623-626

29. REYNOLDS, D. W., STAGNO, S., STUBBS, G., DAHLE, A. J.,
LIVINGSTON, M. M., SAXON, S. S., ALFORD jr., CH. A.:
Inapparent congenital cytomegalovirus infection with
elevated cord IgM levels
Causal relation with auditory and mental deficiency
New. Engl. J. Med. 290 (1974) 291-296
30. SCHMITZ, H., HAAS, R.:
Erfahrungen mit der Fluoreszenzserologischen Bestim-
mung von Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus
Z. med. Mikrobiol. und Immunol. 155 (1970) 283-296
31. SCHMITZ, H., HAAS, R.:
Zytomegalievirusinfektionen bei Erwachsenen
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 649-653
32. SCHMITZ, H., KAMPA, D., DOERR, H. W., LUTHARDT, T.,
HILLEMANN, H. G. and WÜRTELE, A.:
IgM Antibodies to Cytomegalovirus During Pregnancy
Archives of Virology 53 (1977) 177-184
33. SEEMAN, J.:
Immunological Study of Cytomegalovirus Complement-
Fixing Antibodies in the Population of the CSR
Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and
Immunology 4 (1976) 489-496
34. STARR, J. G., BART jr., R. D., GOLD, E.:
Inapparent congenital cytomegalovirus infection:
clinical and epidemiological characteristics in
early infancy
New. Engl. J. Med. 282 (1970) 1075-1078

35. STERN, H.:
Isolation of Cytomegalovirus and Clinical
Manifestations of Infection at Different Ages
Brit. med. J. 1 (1968) 665-669
36. STERN, H., ELEK, S. D.:
The incidence of infection with cytomegalovirus in
a normal population
A serological study in Greater London
J. Hyg. (Lond.) 63 (1965) 79-87
37. STOLL, H. U.:
Zytomegalievirusausscheidung bei gesunden Kindern
im ersten Lebensjahr
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 468-472
38. WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
Stuttgart (1972)
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

H. D A N K S A G U N G
=====

Mein aufrichtiger Dank gilt:

Herrn Professor Dr. G. Maass, Leiter des Instituts für Virusdiagnostik am Hygienisch-bakteriologischen Landesuntersuchungsamt "Westfalen", für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für seine stets bereitwillige Beratung und fachliche Unterstützung bei ihrer Durchführung, für die Möglichkeit, die experimentellen Untersuchungen im Institut für Virusdiagnostik durchführen zu können.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. H. Müller und der medizinisch-technischen Assistentin Frau E. Meier.

L E B E N S L A U F
=====

Name, Vorname: Knaup, Gerhard
Geburtsdatum: 21.3.1955
Geburtsort: Bottrop
Vater: Knaup, August
Städt. Verwaltungsdirektor
Mutter: Knaup, Margaretha, geb. Becker
Hausfrau
Geschwister: Knaup, Norbert, geb. 16.6.1953
Studienrat

Schulausbildung:

1961 - 1965 Richard-Wagner-Schule, Bottrop
1965 - 1973 Städt. Gymnasium, Bottrop
Reifeprüfung: 24.5.1973

Grundwehrdienst: 1.10.1973 - 31.3.1974 (zum Studium
der Zahnmedizin ab 1.4.1974 beur-
laubt)

Studium:

1.4.74 - 27.6.79 Studium der Zahnmedizin an der West-
fälischen Wilhelms-Universität,
Münster
9.4.1975 Naturwissenschaftliche
Vorprüfung
13.11.1976 Zahnärztliche Vorprüfung
27.6.1979 Approbation

Berufliche Tätigkeit: 1.10.1979 - 1.6.1980 Ausbildungs-
assistent in freier Praxis
ab 2.6.1980 Ableistung des Rest-
Grundwehrdienstes als Stabsarzt auf
der Zahnstation 236 in Cuxhaven

